

令和 4 年 3 月 9 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] プログラム 02 疾病治療用プログラム
[一般的名称] 高血圧症治療補助プログラム（新設）
[販 売 名] C u r e A p p H T 高血圧治療アプリ
[申 請 者] 株式会社C u r e A p p
[申 請 日] 令和 3 年 5 月 25 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 4 年 3 月 9 日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

承認後 1 年を経過するごとに、市販後の本品の有効性に関する情報を収集するとともに、本品の有効性が維持されていることを医薬品医療機器総合機構宛て報告すること。

また、本品の販売名は「C u r e A p p H T 高血圧治療補助アプリ」とすることが適当とされた。

審査報告書

令和4年2月15日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器に係る医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別]: プ02 疾病治療用プログラム
- [一 般 的 名 称]: 高血圧症治療補助プログラム (新設予定)
- [販 売 名]: C u r e A p p H T 高血圧治療補助アプリ*
- [申 請 者]: 株式会社C u r e A p p
- [申 請 年 月 日]: 令和3年5月25日
- [審 査 担 当 部 室]: プログラム医療機器審査室

* 令和4年3月9日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議を経て調整

審査結果

令和4年2月15日

- [類 別]: プ02 疾病治療用プログラム
- [一 般 的 名 称]: 高血圧症治療補助プログラム (新設予定)
- [販 売 名]: CureApp HT 高血圧治療補助アプリ*
- [申 請 者]: 株式会社CureApp
- [申 請 年 月 日]: 令和3年5月25日

【審査結果】

「CureApp HT 高血圧治療補助アプリ*」(以下「本品」という。)は、本態性高血圧症患者に対して使用される治療用プログラムである。本品は、スマートフォン等のモバイル機器にインストールされて使用される患者用アプリケーション(以下「患者アプリ」という。)及び医師用アプリケーション(以下「医師アプリ」という。)から構成される。本品は標準療法と併せて使用されるものであり、患者一医師間で降圧目標を共有し、また患者毎に個別化された行動変容を促し、生活習慣の修正による、より高い降圧効果を得ることを目的とする。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、ソフトウェア開発ライフサイクルプロセス及び性能に関する資料が提出され、特段問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした前向き多施設共同平行群間比較試験(以下「本治験」という。)の試験成績が提出された。本治験の対象は、20歳以上65歳未満の降圧薬による内服治療を受けていないI度又はII度の本態性高血圧患者のうち、食事・運動療法等の生活習慣の修正を行うことで降圧効果を十分に期待できると判断された患者を対象として、本品の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された。

主要評価項目である「登録から12週時点における24時間自由行動下血圧測定の収縮期血圧の平均値のベースラインからの変化量」について共分散分析を用いて群間比較を行ったところ、介入群の最小二乗平均±標準誤差は -4.9 ± 1.23 mmHg、対照群は -2.5 ± 1.30 mmHgであり、変化量の群間差(介入群の変化量 - 対照群の変化量)の推定値は -2.4 mmHg(95%信頼区間 $-4.5 \sim -0.3$ mmHg)であった。介入群の変化量は対照群と比較して有意に改善した。また、介入群の方が高い管理率となる傾向が示されており、本品を使用することにより多くの患者に生活習慣の修正を遵守させる効果が期待できる。加えて、本品による作用は[]であること、長期間医師の診療を受けていない場合患者アプリはロックされる運用となっており、必ず医師の指導の下で生活習慣の修正の補助の位置づけで使用されるものであることから、患者に対す

* 令和4年3月9日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議を経て調整

審査報告

令和4年2月15日

審議品目

- [類 別]: プ02 疾病治療用プログラム
[一 般 的 名 称]: 高血圧症治療補助プログラム (新設予定)
[販 売 名]: C u r e A p p H T 高血圧治療補助アプリ*
[申 請 者]: 株式会社C u r e A p p
[申 請 年 月 日]: 令和3年5月25日
[申請時の使用目的]: 本態性高血圧症の治療

[目次]

1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	7
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	7
ロ. 仕様の設定に関する資料	8
ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料	9
ニ. リスクマネジメントに関する資料	11
ホ. 製造方法に関する資料	12
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	12
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	32
チ. 法第63条の2第1項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	33
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 ...	33
4. 総合評価	33

* 令和4年3月9日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議を経て調整

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring	24 時間自由行動下血圧測定
BMI	Body mass index	ボディマス指数
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧

1. 審議品目の概要

「Cure App HT 高血圧治療補助アプリ*」（以下「本品」という。）は、本態性高血圧症の患者に対して使用される治療用プログラムである。本品は、患者自身のスマートフォン等の汎用モバイル機器にインストールして使用される患者用アプリケーション（以下「患者アプリ」という。）、及び医師が診療の際に患者アプリで取得したデータを閲覧するための医師用アプリケーション（以下「医師アプリ」という。）から構成される。本品を使用することで、患者－医師間で降圧目標を共有し、また患者毎に個別化された行動変容を促し、高血圧治療における生活習慣の修正を支援する。なお、本品は医師の指導の下で使用されるものであり、長期に渡り医師の診察を受けていない患者に対しては、患者アプリの使用は中断される。

高血圧治療ガイドライン 2019¹（以下「高血圧治療ガイドライン」という。）にもあるように、生活習慣の修正は、薬物療法を実施しない患者への対策だけでなく、薬物療法を受けている患者にとっても有用とされている。一方で、患者への指導は医師の限られた外来時間に限定されることが多く、外来時間外の日常生活でのリアルタイムの指導や長期の指導は物理的に困難である。本品は、外来時間のみならず、患者アプリを通じて日常的に患者の生活指導を行うことで、従来よりも効果的な生活習慣の修正を促すことを意図している。

患者アプリと医師アプリの機能について、以下に概説する。

患者アプリは、高血圧治療ガイドラインの内容を中心にコンテンツが開発されている。本品は、高血圧治療における生活習慣の修正に係る患者が行うべきことについて、患者自身の性格や環境等に基づいた知識の情報提供や行動すべき内容の提示、また当該行動を習慣化させやすくするような情報提供やメッセージの提示等を行う。患者アプリの主な機能を、表 1 に示す。

表 1 患者アプリの機能概要

機能	説明
知識の習得	
行動の実践	
行動の習慣化	
動機付け	

患者アプリの治療スキームは、3つのステップから構成される。

* 令和4年3月9日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議を経て調整

ステップ 1 は、知識の習得を目的としたステップである。まず患者は、自身の就労状況や嗜好等に関する情報を入力する。これに基づき分析された患者の特性を踏まえ、高血圧における①減塩、②減量、③運動、④節酒、⑤睡眠、⑥ストレス管理、⑦禁煙、⑧疾患理解及び⑨血圧測定に関する内容が調整されて提示される。また、患者自身が入力した情報を踏まえ、腎機能障害の指摘の有無、普段の運動の状況、飲酒状況等により上述の 9 項目の表示内容の詳細が一部調整される。患者は、ステップ 1 を完了するとステップ 2 へ移行できる。

ステップ 2 は、行動の実践を目的としたステップである。患者は、減塩、減量、運動、節酒、睡眠、ストレス管理及び禁煙に関する本品が提示する自身に適した行動目標を確認し、行動の結果を記録する。当該ステップにおける行動目標についても、患者自身が入力した情報により各項目の表示内容が一部調整される。患者は、ステップ 2 を完了するとステップ 3 へ移行できる。

ステップ 3 は、行動の習慣化を目的としたステップである。患者自身が降圧目標を設定し達成状況を記録するとともに、ステップ 2 において患者自身が高い効果があると評価した行動を優先的に提示することで生活習慣の修正の習慣化を促す。

また、患者アプリの利用を促進するために、患者アプリの進捗状況の提示や食塩量の測定結果を記録する等の動機付けに関する機能が、各ステップで使用できる。

医師アプリは、患者アプリで取得した患者の情報を、インターネットを通じて医療従事者に提供することにより、診察時間以外の患者の血圧値や行動内容を医療従事者が把握することで、患者指導を支援する。医師は、医師アプリにより、患者情報、経過及び患者のアプリ利用の進捗に関する情報を確認することができる。

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

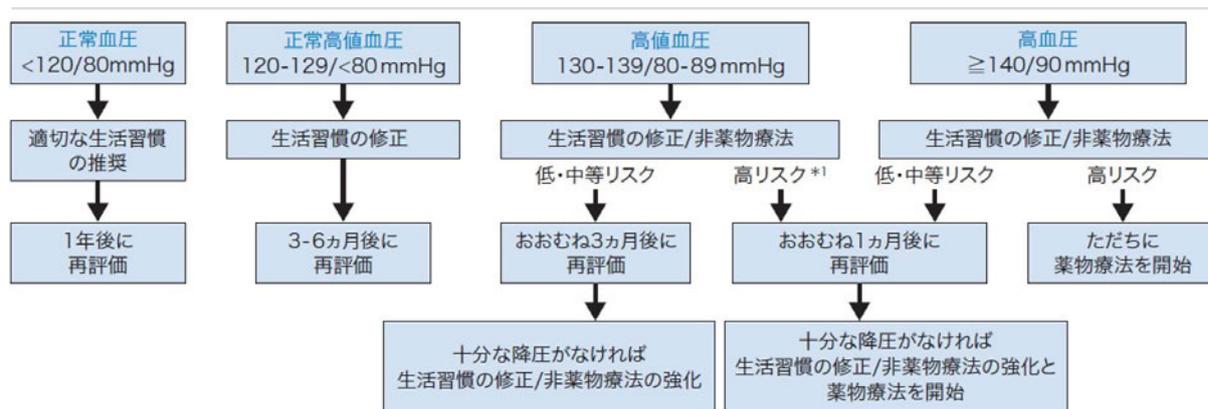
(1) 開発の経緯

<提出された資料の概略>

本態性高血圧症に対する降圧治療には、生活習慣の修正を含む非薬物療法と薬物療法がある。生活習慣の修正は、それ自体が降圧作用を持つため薬物療法開始前の患者に対して重要である一方で、降圧薬の作用を増強し得るため薬物療法を受けている患者にとっても重要である（図 1）。ただし、多くの患者は生活習慣の修正のみで目標とする降圧を得られないことが多い点が、生活習慣の修正の課題として挙げられている。

生活習慣の修正では、塩分摂取量を 1 日 6 g 未満に抑えることを心がけ、動物性脂肪を控える等の食事療法のほか、日常的な運動（有酸素運動）、禁煙、体重管理等の指導が行われる。軽度の高血圧症の場合は、生活習慣の改善で血圧が正常になる場合もあるが、食事と運動だけで改善が

見られない場合は降圧薬を服用する。



*1 高血圧レベルでは、後期高齢者(75歳以上)、両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞がある、または未評価の脳血管障害、蛋白尿のないCKD、非弁膜症性心房細動の場合は、高リスクであっても中等リスクと同様に対応する。その後の経過で症例ごとに薬物療法の必要性を検討する。

図 1 初診時の血圧レベル別の高血圧管理計画（高血圧治療ガイドラインより）

一方、医師が行っている従来の外来指導に加えて、栄養士がさらに減塩等の食事指導を行うことで、よりよい降圧と塩分摂取量低下が得られたとする研究も存在²し、限られた外来時間で行われている現行の生活習慣指導には改善の余地があると考えられる。さらに高血圧症の患者では、減塩に対する意識は高いが、必ずしも実践につながっていないことが報告³されており、実践を意識した指導や、その評価のための個々人の食塩摂取量の確認が重要である。また、長期間にわたって減塩等の生活習慣修正を維持し続けるのは容易ではない⁴ため、これを促す適切な介入が求められている。ただし、実際の臨床現場において、外来診療以外の時にリアルタイムで適切な行動を促すような治療介入は物理的に困難である。このような状況もあり、高血圧症に対して、本邦の高血圧治療ガイドラインや米国高血圧治療ガイドライン（2017年版）⁵においては、情報通信技術を用いた効果的な介入方法⁶の開発が期待されていることについて言及されている。

このような背景から、外来時間外において医師に代わり生活習慣の修正に係る情報を提供し、また、外来時間外の患者データを収集・共有することで、従来よりも効果的な生活習慣の修正を促すことを目的に、本品は開発された。

(2) 外国における使用状況

本品についての外国における承認及び許可はない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する規格として、患者アプリ及び医師アプリの各機能（患者アプリにおいては知識の習得、行動の実践、行動の習慣化及び動機付けに関するもの、並びに医師アプリにおいては患者指導の補助に供する情報の提示等一連の動作が適切にできること。）に関する規格が設定された。本品の安全性に関する規格として、ソフトウェアライフサイクルプロセスが設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者が設定した性能及び安全性に関する規格に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

JIS T 2304: 2017「医療機器ソフトウェア - ソフトウェアライフサイクルプロセス」に準じた本品の安全設計及び保守に必要なライフサイクルプロセスの実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、ソフトウェアライフサイクルプロセスに関する資料について、後述するハ項「法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料」の<総合機構における審査の概要>で述べる事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 性能に関する資料

<提出された資料の概略>

患者アプリ及び医師アプリの性能に関する資料として、各機能が適切に動作することを評価した資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者が提出した各機能が適切に動作することを評価した資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成17年厚生労働省告示第122号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか。）を定めた第1条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品の有効性及び安全性を確保するためには、本品を適切な臨床的位置づけにおいて使用されるよう情報提供をしていくことが重要である。このため、本品の使用目的を検討するとともに、注意事項等情報の公表

又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）上での情報提供等の必要な措置を講ずるように、申請者へ指示した。

② 医療機器の性能及び機能について定めた第3条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第6条への適合性については、後述するへ項の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、臨床試験において本品が一定の臨床的意義のある降圧効果が得られることが確認されたことから、第3条及び第6条への適合性は問題ないと判断した。

③ 医療機器の使用環境に対する配慮について定めた第9条のうち第6項への適合性については、本品の特性を踏まえ以下の通り判断した。

本品の患者アプリは、高血圧治療に係る知識の提供のほか、降圧効果が期待される生活習慣の修正に係る行動を促し、またそれらの活動が継続されるように促すことを意図している。したがって、患者アプリのメッセージ等の提示の仕方やインターフェース等（以下「出力仕様」という。）それ自体が、患者自身の知識習得度や行動の決起及び継続に直接的に影響し得る。このような本品の特性上、出力仕様の変更について有効性に影響を与えるか否かの判断を臨床的評価なしに行うことは困難である。

一方で、時代の変遷とともに出力仕様が悪化したり、また感染症パンデミック等の外的要因による生活様式の変化が生じたりした場合には、患者アプリの有効性が、すでに実施された臨床試験と同様には発揮できなくなる可能性がある。本品の有効性を維持し続けるためには、患者のトレンドや生活様式に即した出力仕様の調整をタイムリーに行うことが重要である。

ここで、後述するへ項の〈総合機構における審査の概要〉で述べる本品の臨床的位置づけにおいては、以下の理由から本品の患者に対するリスクは極めて小さいと考える。

- 本品は、高血圧症患者の生活習慣を修正するものであり、慢性的な疾患に対しアプローチするものであること。
- 本品は、医師の指導の下で現状行われている高血圧診療に追加的に使用されるものであり、減薬や診察頻度の減少を意図したものではないこと。
- 本品の使用において、患者への作用は、患者自身の ██████████ に限定されていること。

したがって、本品の適応対象、臨床的位置づけ及び患者アプリの治療スキームの変更を伴わない限り、有効性を一定程度損なう可能性はあるが、如何なる出力仕様の変更があっても医師による高血圧治療を受けている患者に対しては、許容できないリスクは生じない。むしろ、時代背景等に合わせて出力仕様を調整していくことが本品の臨床的有効性を維持するためには重要である。

以上を踏まえ、本品の有効性を承認後も継続的に確認し、有効性が著しく低下している可能性がある場合には変更を差し戻すことを前提に、本品の適応対象、臨床的位置づけ及び患者アプリの治療スキームに関する変更を伴わない患者アプリの出力仕様の変更については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第114条の26に基づき軽微変更届により変更することで差し支えないと判断した。

本品については、以下の承認条件を付し、年次報告書の提出を求めることとした。

承認条件

承認後 1 年を経過するごとに、市販後の本品の有効性に関する情報を収集するとともに、本品の有効性が維持されていることを医薬品医療機器総合機構宛て報告すること。

なお、本品の有効性の維持を確認するにあたっては、患者アウトカムである血圧値の他、本品が継続使用されていることを確認することが適切と考え、以下のとおり申請者に指示した。

指示事項

年次報告において、使用者の血圧値及び本品の使用率に関するデータ及び本品の市販後の有効性に関し報告すること。また、当該データの信頼性確保のための適切な管理が行われるよう措置を講ずること。

④ 医療機器に含まれるプログラムの開発ライフサイクルに関する配慮を定めた第 12 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述した口項（設計及び開発に関する資料）の「(1) 性能及び安全性に関する規格」及び「(2) 安全性に関する資料」の〈総合機構における審査の概要〉で述べたように、ソフトウェアライフサイクルプロセスが適切になされていること、及び本品が適切に動作することが評価されており、妥当性が示されていると判断した。

⑤ 注意事項等情報等による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、後述するへ項の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、本品の有効性及び安全性を確保するためには、本品が適切な臨床的位置づけにおいて使用されるよう情報提供をしていくことが重要である。このため、本品の使用目的を検討するとともに注意事項等情報上での情報提供等の必要な措置を講ずるよう、申請者へ指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

〈提出された資料の概略〉

JIS T 14971: 2012「医療機器 - リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施されたリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

〈総合機構における審査の概要〉

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、前述したハ項「法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料」の〈総合機構における審査の概要〉で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

「医療機器プログラムの取扱いについて」(平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 33 号、薬食安発 1121 第 1 号、薬食監麻発 1121 第 29 号) に基づき、資料の提出は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、前述の通知に基づき本品の製造方法に関する資料の添付を省略することについて、特段の問題はないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された資料の概略>

本品の臨床評価資料として、本邦で実施された「HERBⁱⁱ trial」(実施期間： ██████████。以下「本治験」という。)の成績が提出された。

(1) 試験デザイン

本治験は、20 歳以上 65 歳未満の降圧薬による内服治療を受けていない I 度又は II 度の本態性高血圧患者のうち、食事・運動療法等の生活習慣の修正を行うことで降圧効果を十分に期待できると判断された患者を対象として、本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした前向き多施設共同平行群間比較試験である。本治験の概略を表 2 に示す。

本治験では、高血圧治療ガイドラインに準拠した生活習慣の修正による指導を行う群(以下「対照群」という。)と、高血圧治療ガイドラインに準拠した生活習慣の修正による指導とともに本品を使用した群(以下「介入群」という。)に対する降圧効果が比較された。まず、登録後 12 週間は、生活習慣の修正による指導(介入群は、本品の使用を含む。)のみが実施された。また、登録後 12 週時点の 24 時間自由行動下血圧測定(Ambulatory blood pressure monitoring。以下「ABPM」という。)により測定された血圧の 24 時間の全有効値の平均値(以下「ABPM (24 時間)」という。)のうち収縮期血圧(Systolic blood pressure。以下「SBP」という。)が 130 mmHg 未満の被験者については、追加で 12 週間の非薬物療法による治療が継続された(以下、当該群を「薬物治療なし群」という。)。一方、登録後 12 週時点の ABPM (24 時間)の SBP の平均値が 130 mmHg 以上の被験者については、原則として追加の 12 週間の薬物療法を開始した(以下、当該群を「薬物治療あり群」という。)。この際、処方する薬剤の種類、用法、用量等は高血圧治療ガイドライン等に準じ、患者の状況や合併症を加味して、各治験責任医師・分担医師が判断した。

本治験のフローの概要を図 2 に示す。

表 2 本治験の概要

項目	概略
目的	本態性高血圧患者のうち、降圧薬による内服治療を受けていない患者を対象に、高血圧治療ガイドライン 2019 に沿った生活習慣の修正に加え、本治療用医療機器プログラムを処方して使用させた群と、高血圧治療ガイドラインに沿った生活習慣の

ⁱⁱ HERB とは、治験時の本品の名称。

	修正のみを行う群の2群において、登録後12週時点での有効性及び安全性を比較検討した。
試験の種類	ランダム化、オープンラベル、平行群間比較、多施設共同、国内試験
施設数	12施設
症例数	試験治療実施例 390例（介入群：199例、対照群：191例）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 20歳以上、65歳未満である。 I度又はII度高血圧（診察室SBP140mmHg~179mmHgかつ/又は拡張期血圧（Diastolic blood pressure。以下「DBP」という。）90~109mmHg）の本態性高血圧である。 スクリーニング期に実施するABPMによる24時間の血圧の平均値が収縮期で130mmHg以上である。 これまでに降圧薬治療を受けていない（ただし、同意取得時点において3か月以上、降圧薬治療を受けていないものを含む。）。 スマートフォンⁱⁱⁱが使用でき、日常的に携帯している。 スクリーニング期、及び登録後12週時、24週時のABPMを行う意思がある。 登録以降の約12週間、降圧薬治療なしで生活習慣指導を中心とした治療が妥当であると、試験責任医師又は試験分担医師が判断されている。
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> III度高血圧（診察室SBP180mmHg以上かつ/又はDBP110mmHg以上）の本態性高血圧症である。 二次性高血圧症、又はその既往がある（スクリーニングにおいて除外する対象の二次性高血圧症を含む。）。 併用禁止薬及び併用禁止療法を使用（実施）中、又は試験期間中に使用（実施）が予定されている。 高血圧治療ガイドラインにおいて既往歴や併存疾患、脳心血管病リスクから直ちに薬物療法が推奨される。 妊娠中若しくは妊娠が疑われる、又は授乳中の女性、又は試験期間中に妊娠を希望する女性である。 カテーテルによる腎神経焼灼術（デナベーション）治療を行ったことがある。 スマートフォンを持っていない、又は日常的に使用・携帯していない。 現在、他の臨床試験に参加している。また、本品を使用した臨床試験（臨床研究含む。）に参加したことがある（対照群含む）。本品以外の臨床試験の場合には、そのフォローアップ終了日から28日間以上経過していれば組み入れが可能。ただし、降圧作用を有する内容の試験に参加していた場合は選択基準4を満たす必要がある。 同居する家族又はパートナー等が既に本試験に参加している。
主要評価項目	試験登録12週時点又は登録後12週時点より前の中止時点におけるABPMによる24時間のSBPの平均値のベースラインからの変化量
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ABPM（24時間）、ABPM（昼間）及びABPM（夜間）のSBP及びDBPの平均値のベースラインからの変化量（12週及び24週時点） ABPM（24時間）、ABPM（昼間）及びABPM（夜間）のSBP及びDBPの平均値の12週時点からの変化量（24週時） 家庭血圧（起床時）及び家庭血圧（就寝前）のSBP及びDBPのベースラインからの変化量（12週及び24週時点） 家庭血圧（起床時）及び家庭血圧（就寝前）のSBP及びDBPの12週時点からの変化量（24週時点） 起床時及び就寝前の家庭脈拍のベースラインからの変化量（12週及び24週時点） 診察室血圧SBP及びDBPのベースラインからの変化量（12週及び24週時点） ABPMによる脈圧のベースラインからの変化量（24週時点） ABPM（24時間）の脈拍の平均値のベースラインからの変化量（24週時点） 管理率*及び有効率**（12週及び24週時点） 体重、BMI及び腹囲のベースラインからの変化量（12週及び24週時点） 塩分チェック問診表のベースラインからの変化量（12週及び24週時点）

ⁱⁱⁱ iOS 又は Android を搭載のもの。

	<ul style="list-style-type: none"> 尿検査値^{iv}のベースラインからの変化量（12週及び24週時点） 治験機器の使用状況***
安全性評価項目	有害事象及び治験医療機器の不具合

* 来院日を含まない来院前7日（少なくとも5日）の平均値を家庭血圧とし、起床時及び就寝前のいずれもが次の管理目標を満たした患者の割合を指す。

管理目標1：家庭血圧 SBP < 135 mmHg かつ家庭血圧 DBP < 85 mmHg

管理目標2：家庭血圧 SBP < 125 mmHg かつ家庭血圧 DBP < 75 mmHg

** ABPM（24時間）のSBP平均値で5 mmHg以上ベースラインから低下した患者の割合を指す。

*** 治験登録後12週及び24週時点の以下の項目であった。

アプリ利用率	Visit 前日7日間の患者アプリを利用した日数の割合
プログラム進行度	患者アプリの提示する生活習慣の修正項目の知識獲得（50%）、行動の体験のプログラム進捗割合（50%）
家庭血圧測定率	Visit 前日7日間の被検者が血圧を測定した日数の割合
行動定着度	全行動数に対する実施した行動における定着度合の自己評価（被検者入力）の割合
セルフモニタリング実施率	Visit 前日7日間の振返りを記入した割合

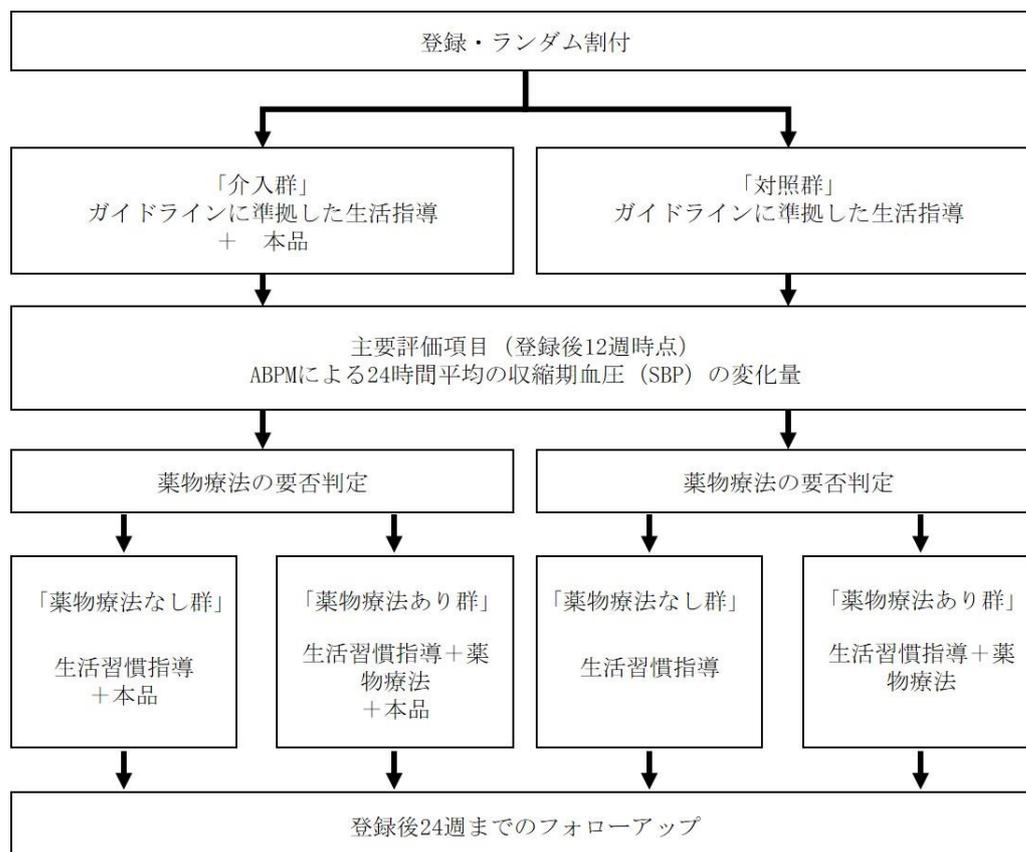


図 2 本治験のフローの概要

本治験においては、脳心血管イベントリスクの予測能や標的臓器障害の関連が高いこと、また、成人の本態性高血圧患者における降圧治療の指標として関連学会から推奨されていることから、12週時点における ABPM（24時間）の SBP の平均値のベースラインからの変化量が主要評価項

^{iv} 尿中 Na（Cr 補正）及び尿中 K（Cr 補正）

目として設定された。

本治験の症例の内訳は図 3 のとおりである。

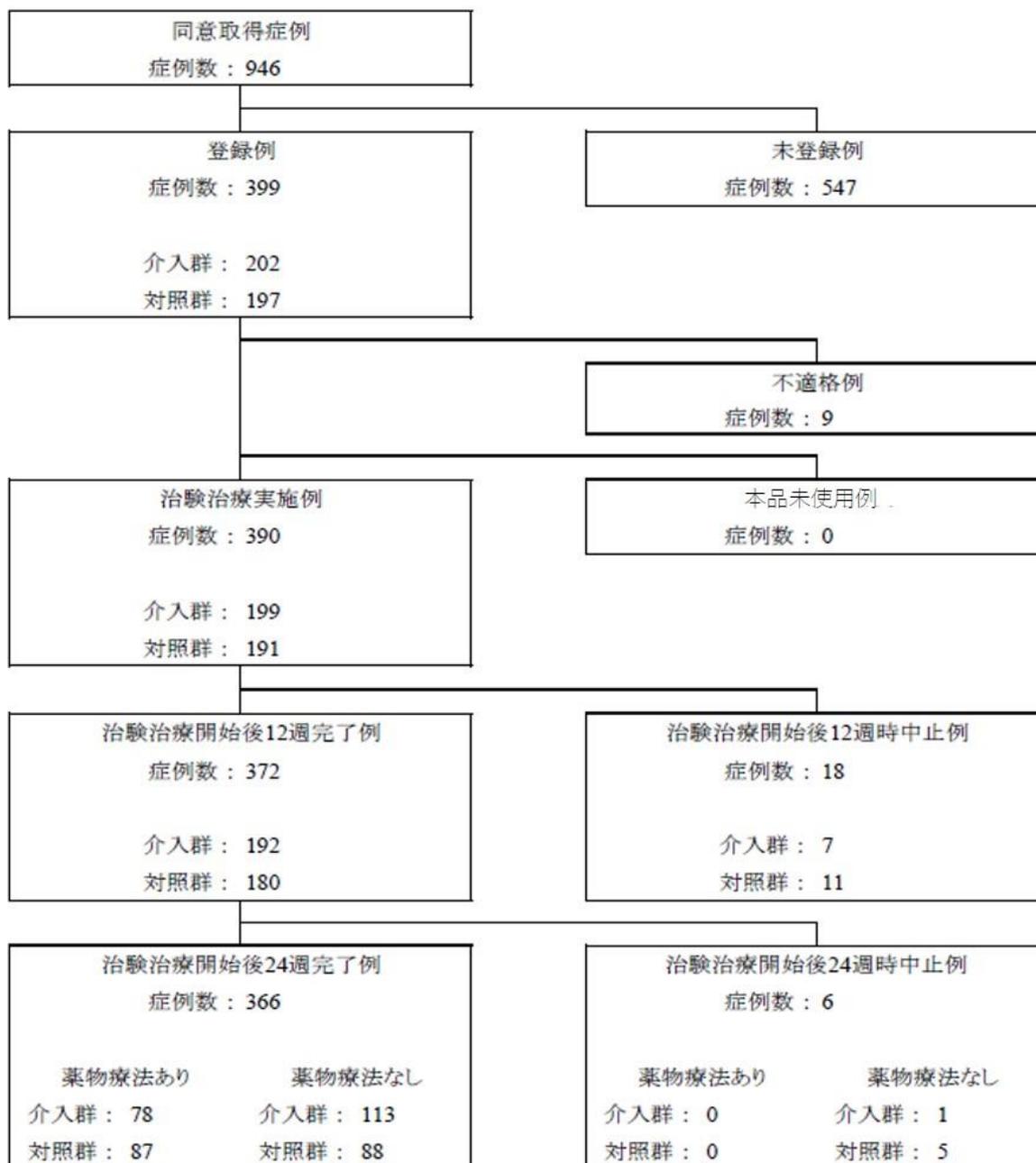


図 3 症例の内訳

(2) 患者背景

本治験に組み入れられた FAS における患者背景の概要を表 3 に示す。

表 3 本治験に組み入れられた FAS の患者背景 (概要)

項目	介入群	対照群
年齢 (平均±標準偏差)	52.4±8.06	52.0±7.59
性別	女性 35 (17.6%) 男性 164 (82.4%)	女性 43 (22.5%) 男性 148 (77.5%)
身長 (平均±標準偏差)	168.53±7.387 cm	168.00±8.101 cm
体重 (平均±標準偏差)	73.27±13.754 kg	72.95±13.301 kg
BMI (平均±標準偏差)	25.73±4.065	25.76±3.946
腹囲 (平均±標準偏差)	88.86±10.615 cm	89.34±10.493 cm
喫煙歴あり	33 (16.6%)	29 (15.2%)
脂質異常症あり	104(52.3)	91(47.6)
糖尿病あり	12(6.0)	14(7.3)
脳出血の既往あり	0(0.0)	0(0.0)
脳梗塞の既往あり	0(0.0)	0(0.0)
心筋梗塞の既往あり	0(0.0)	0(0.0)
非弁膜症性心房細動あり	2(1.0)	1(0.5)
蛋白尿あり	13(6.5)	14(7.3)
既往歴・合併症あり	157(78.9)	150(78.5)
本態性高血圧に対する薬物治療歴あり	31(15.6)	26(13.6)

(3) 試験結果

1) 主要評価項目

本治験は、対照群に対する介入群の優越性を仮説検証することを目的に実施された。主要評価項目は、登録から 12 週時点における ABPM (24 時間) の SBP の平均値のベースラインからの変化量が設定された。その結果、FAS において、介入群では、ベースライン時と治験登録後 12 週時点又は中止時点の ABPM (24 時間) の SBP の平均値の変化量は -6.9 ± 10.70 mmHg であった。対照群の変化量は -4.7 ± 10.32 mmHg であった。また、介入群/対照群別、施設、薬物治療歴の有無を因子とし、ベースライン時点の ABPM (24 時間) の SBP の平均値を共変量とした共分散分析モデルを用いて群間比較を行ったところ、介入群の最小二乗平均 ± 標準誤差は -4.9 ± 1.23 mmHg、対照群は -2.5 ± 1.30 mmHg であり、変化量の群間差 (介入群の変化量 - 対照群の変化量) の推定値は -2.4 mmHg (95%信頼区間 $-4.5 \sim -0.3$ mmHg) であった。なお、介入群の変化量は対照群と比較して有意に改善した。

2) 副次評価項目

副次評価項目として、ABPM により測定された血圧のうち昼間及び夜間の測定値の平均値 (以下、それぞれ「ABPM (昼間)」及び「ABPM (夜間)」という。) の SBP 及び DBP、起床時及び就寝前の家庭血圧 (以下、それぞれ「家庭血圧 (起床時)」及び「家庭血圧 (就寝前)」という。) の SBP 及び DBP、診察室安静座位血圧 (以下「診察室血圧」という。) の SBP、DBP 等に関する項目が設定された。

評価項目の結果の概要を以下に示す。

① ABPM

ABPM (24 時間)、ABPM (昼間) 及び ABPM (夜間) の SBP 及び DBP の平均値のベースラインからの変化量 (12 週及び 24 週時点) を図 4~図 9 に示す。

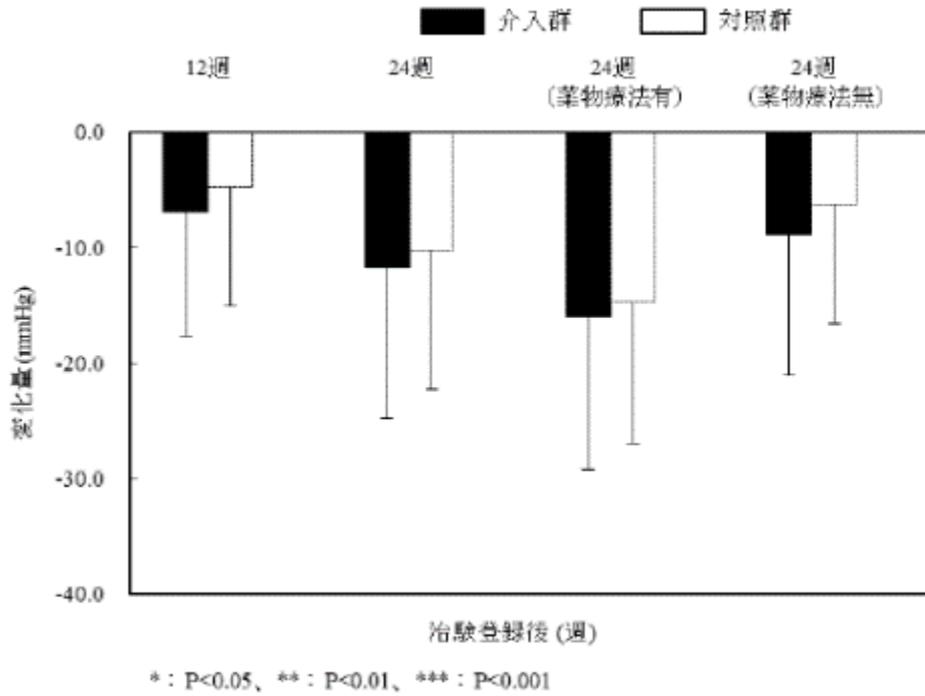


図 4 ABPM (24 時間) の SBP の平均値の変化量

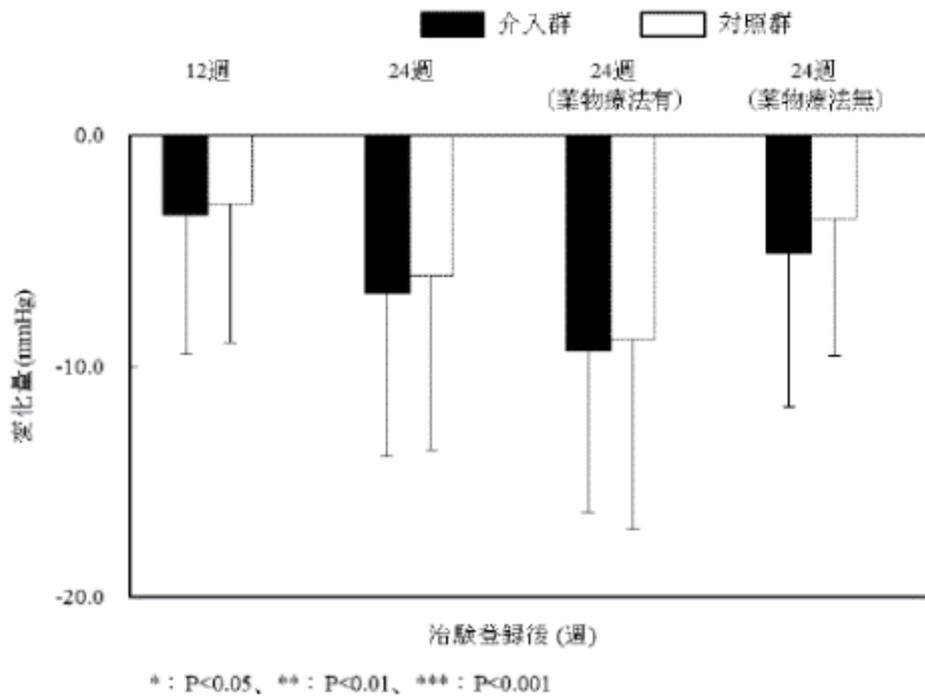
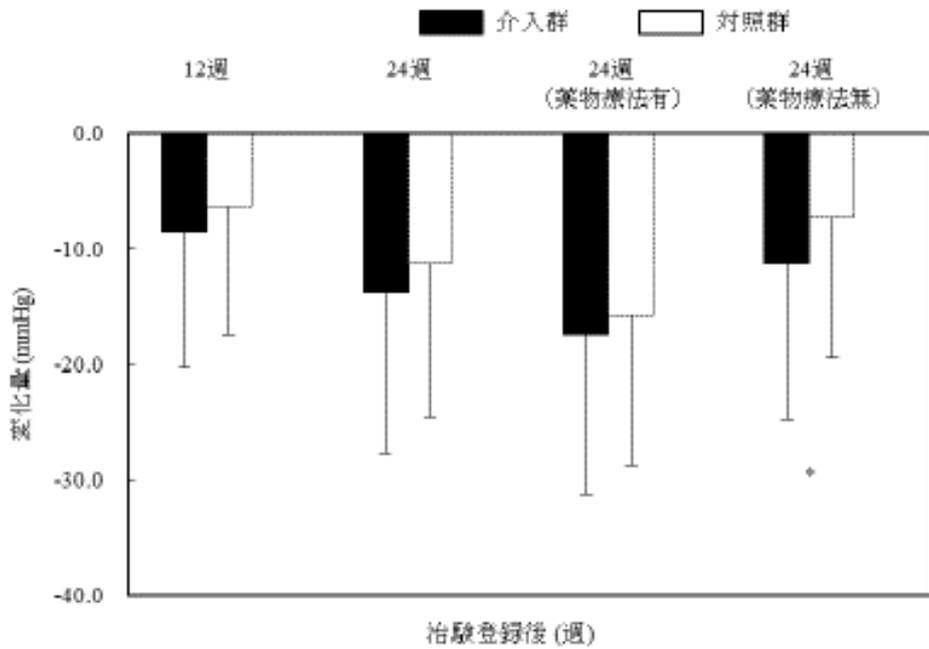
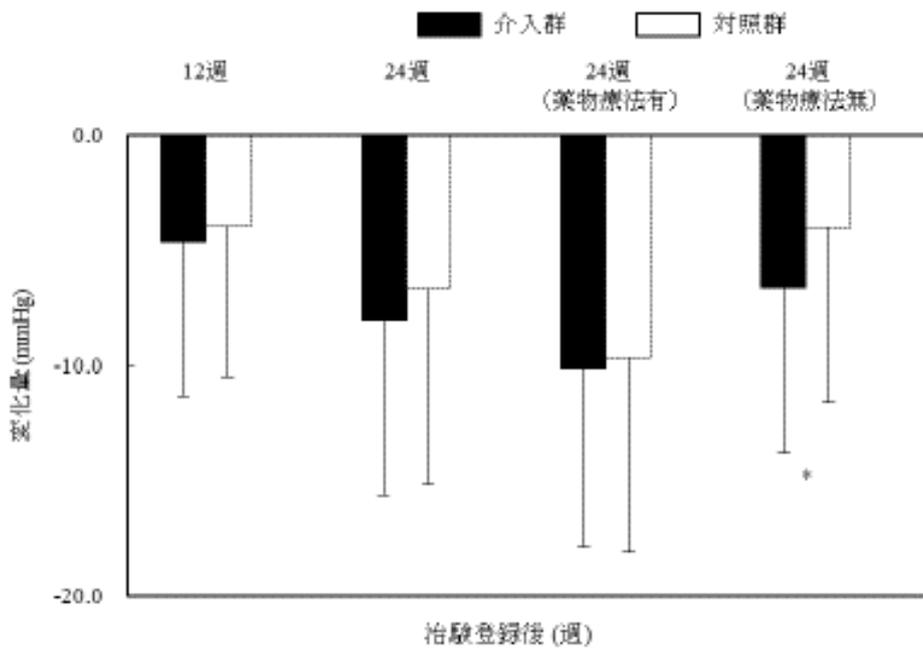


図 5 ABPM (24 時間) の DBP の平均値の変化量



* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001

図 6 ABPM (昼間) の SBP の平均値の変化量



* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001

図 7 ABPM (昼間) の DBP の平均値の変化量

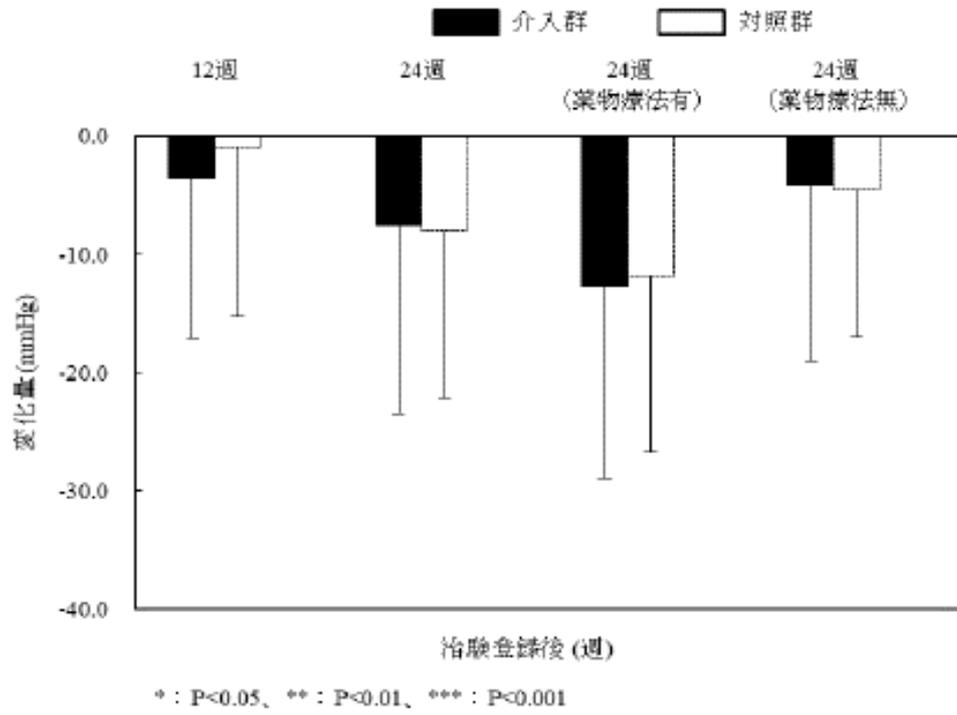


図 8 ABPM (夜間) の SBP の平均値の変化量

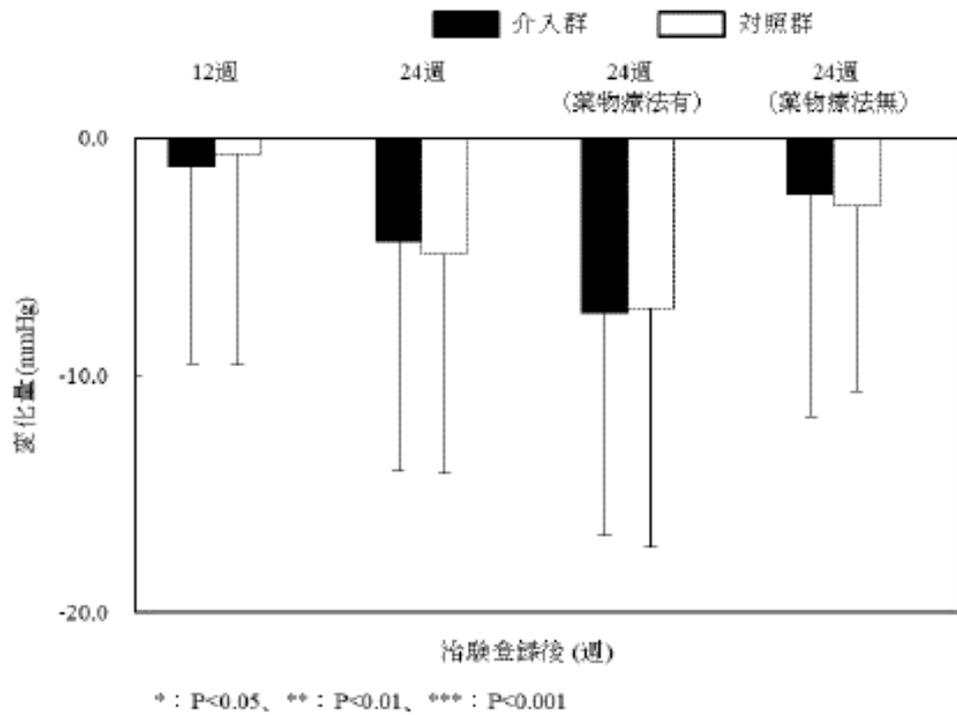


図 9 ABPM (夜間) の DBP の平均値の変化量

② 家庭血圧

家庭血圧（起床時）及び家庭血圧（就寝前）のSBP及びDBPの平均値のベースラインからの変化量を図10～図13に示す。

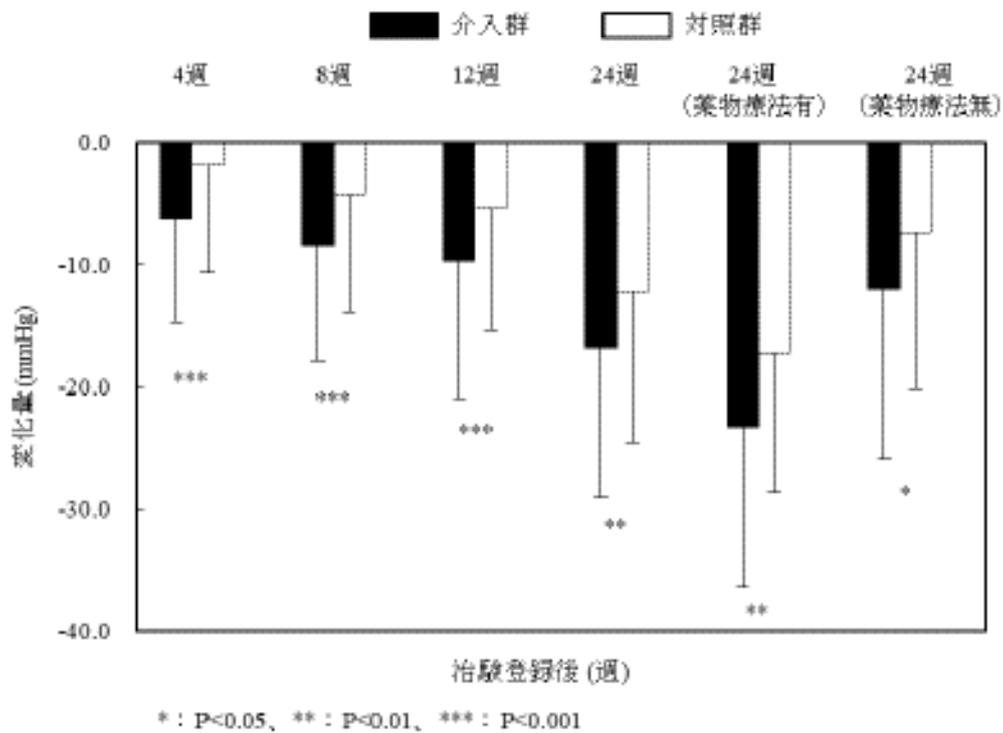


図10 家庭血圧（起床時）のSBPの平均値の変化量

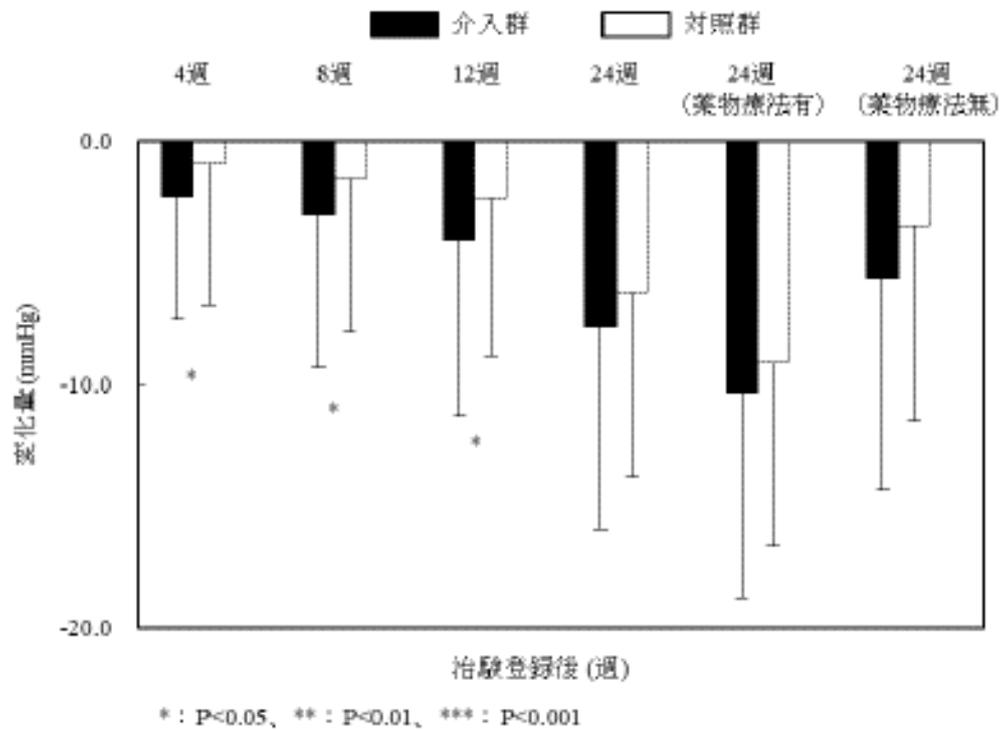
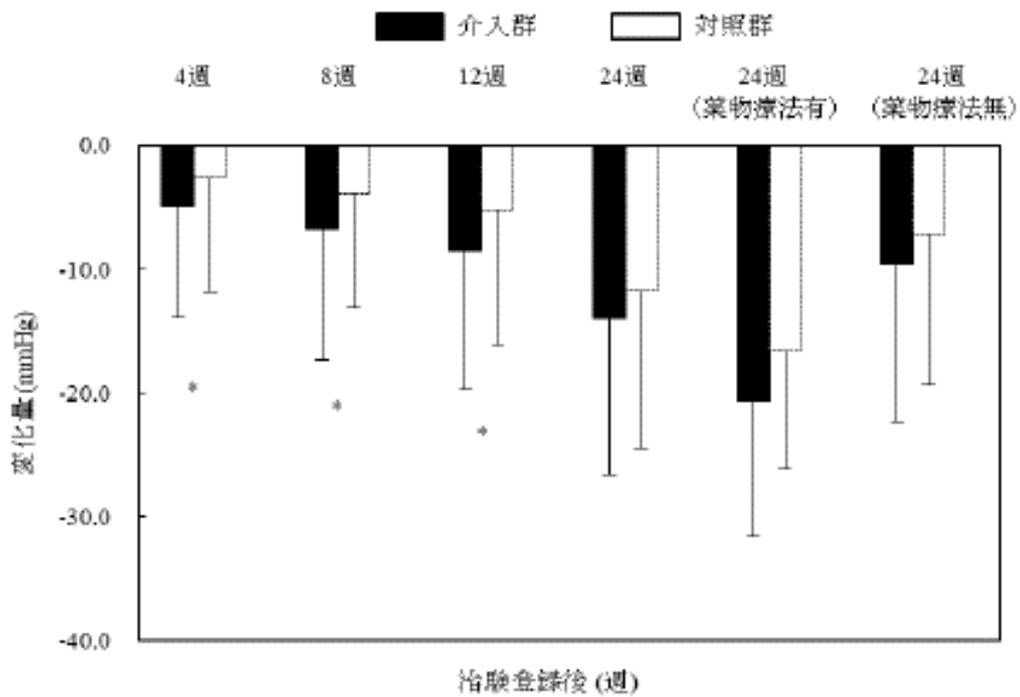
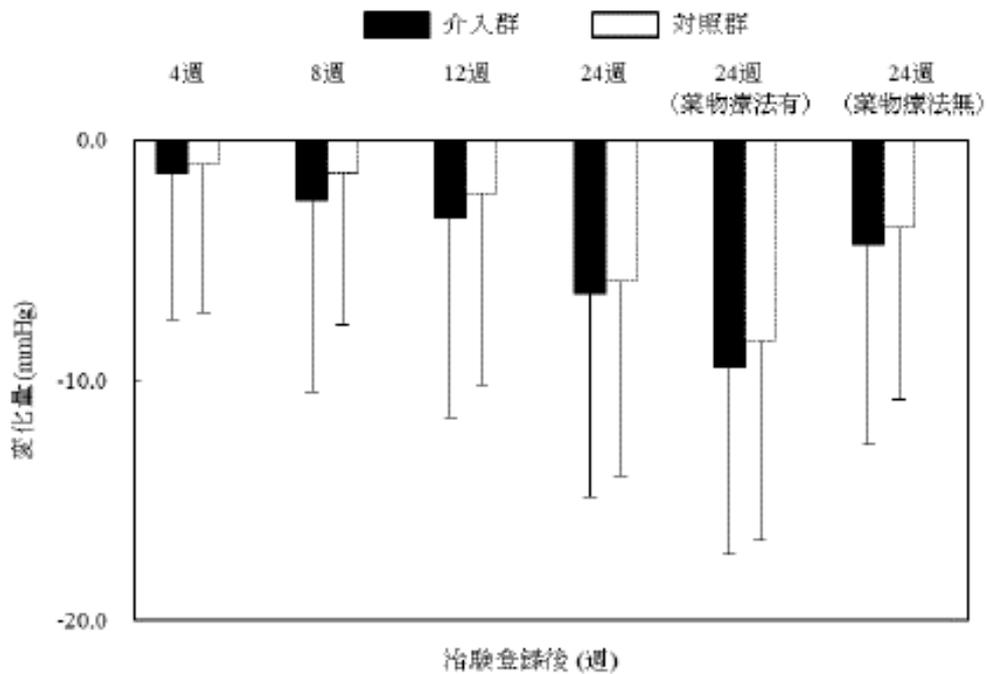


図11 家庭血圧（起床時）のDBPの平均値の変化量



* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001

図 12 家庭血圧（就寝前）の SBP の平均値の変化量



* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001

図 13 家庭血圧（就寝前）の DBP の平均値の変化量

③ 診察室血圧

診察室血圧の SBP 及び DBP の平均値のベースラインからの変化量を図 14 及び図 15 に示す。

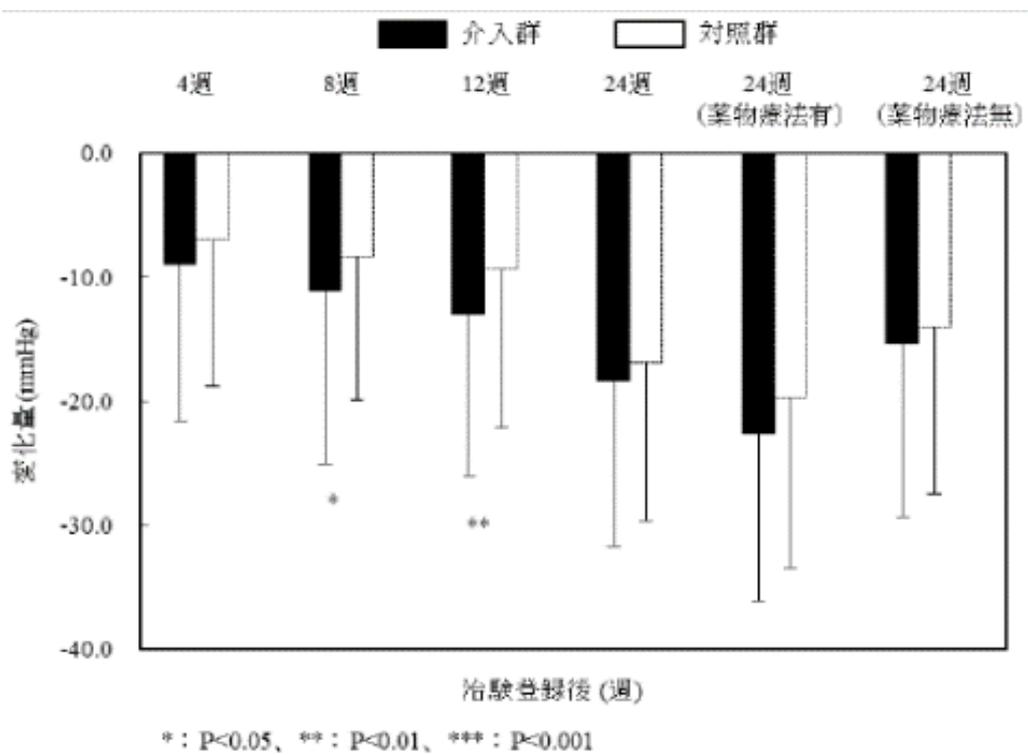


図 14 診察室血圧の SBP の平均値の変化量

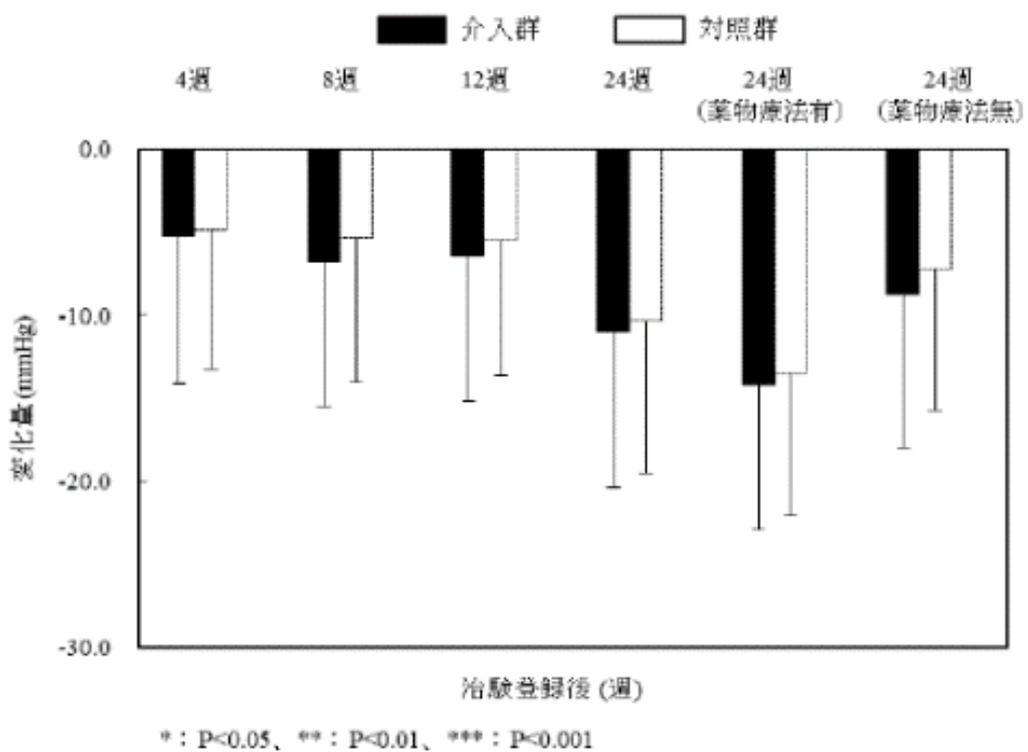


図 15 診察室血圧の DBP の平均値の変化量

④ 管理率及び有効率

本治験において管理率とは、来院日を含まない来院前7日（少なくとも5日）の平均値を家庭血圧とし、起床時及び就寝前のいずれもが次の管理目標を満たした患者の割合として定義された。また、有効率は、ABPM（24時間）のSBP平均値で5mmHg以上ベースラインから低下した患者の割合として定義された。本治験における管理率及び有効率の結果を表4に示す。

表4 管理率及び有効率

		管理率		有効率	
		管理目標1	管理目標2		
12週	介入群	22.2% (39/176)	2.3% (4/176)	59.0% (105/178)	
	対照群	10.4% (18/173)	1.2% (2/173)	50.6% (86/170)	
24週	全体	介入群	35.1% (59/168)	6.5% (11/165)	72.2% (127/176)
		対照群	19.0% (31/163)	0.6% (1/163)	66.3% (106/160)
	薬物療法あり群	介入群	37.7% (26/69)	4.3% (3/69)	82.9% (58/70)
		対照群	17.9% (15/84)	1.2% (1/84)	82.9% (63/76)
	薬物療法なし群	介入群	33.3% (33/99)	8.1% (8/99)	65.1% (69/106)
		対照群	20.3% (16/79)	0.0% (0/79)	51.2% (43/84)

※ 管理率及び有効率は、各値の算出に必要な測定値を有する全症例を分母として算出される。

⑤ 治験機器の使用状況

本治験における、介入群の患者アプリの使用状況を表5に示す。

表5 介入群における患者アプリの使用状況

		12週	24週		
			全体	薬物療法あり	薬物療法なし
	例数	192	190	78	112
アプリ利用率[%]	平均値	98.06	96.24	97.80	95.15
	標準偏差	7.351	13.512	9.524	15.654
	最小値	42.8	0.0	42.8	0.0
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
プログラム進行度[%]	平均値	70.95	79.24	78.79	79.54
	標準偏差	13.071	9.371	9.820	9.077
	最小値	3.5	50.0	50.0	50.0
	最大値	93.2	98.2	97.9	98.2
行動定着度[%]	平均値	41.93	56.43	55.54	57.04
	標準偏差	19.522	18.111	18.992	17.531
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	86.4	96.1	93.5	96.1
セルフモニタリング実施率[%]	平均値	83.77	82.24	83.87	81.11
	標準偏差	26.461	28.063	25.684	29.668
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0

3) 有害事象

本治験で発生した有害事象を表 6 に示す。有害事象は、介入群では患者アプリを通じた記録及び診察時のヒアリング、対照群では診察時のヒアリングを通じて収集された。治験登録後 24 週までに発現した有害事象の発現例数は、介入群 91 例 (45.5%)、対照群 54 例 (27.8%) で、介入群の方が多かった。

死亡以外の重篤な有害事象について、介入群の 1 例は、既往歴はなく、合併症として脂質異常症及び肥満症を有していた 6 歳の男性である。治験登録後 5 日目に中程度の肺塞栓症を発現し、治療のために入院が必要となった。転帰については事象発現 175 日後に回復している。対照群の 1 例は、既往歴はなく、合併症として T 波平低化、高尿酸血症及び脂質異常症を有していた 6 歳の男性である。治験登録後 84 日目にリンパ腫治療のために被験者より治験中止の申し出があった。なお、当該症例は治験の中止に至ったため、事前に定めた評価から有害事象の程度は高度と判断された。

重篤な有害事象を除く程度が高度の有害事象は対照群で 3 例発現した。最初の 1 例は、既往歴はなく、合併症として肝機能障害、高尿酸血症、不眠症及び花粉症を有していた 5 歳の男性である。治験登録 144 日目に高度の視力障害を発現し、被検者より治療中止の申し出があった。転帰については、事象発現後 8 日時点で未回復であった。次の 1 例は、既往歴はなく、合併症として花粉症を有していた 6 歳の男性である。治験登録後 105 日目に頭蓋内動脈瘤を発現し、医師の判断により治験中止が必要と判断された。転帰については、事象発現後 33 日時点で未回復であった。最後の 1 例は、既往歴及び合併症を有していなかった 5 歳の男性である。治験登録後 101 日目に喘息を発現し、被検者より治験中止の申し出があった。

本治験中に発現したすべての有害事象について、本品との因果関係は否定された。

表 6 登録後 24 週時点までに発現した有害事象

	介入群 N=200		対照群 N = 194	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
有害事象	228	91 (45.5)	84	54 (27.8)
死亡	0	0 (0)	0	0 (0)
死亡以外の重篤な有害事象	1	1 (0.5)	1	1 (0.5)
重篤な有害事象を除く程度高度の有害事象	0	0 (0.0)	3	3 (1.5)
治験若しくは治験機器の中止に至った有害事象	1	1 (0.5)	4	4 (2.1)

4) 不具合

本治験で発生した有害事象を表 7 に示す。治験登録後 24 週までに発現した不具合は「予測可能性のない不具合」24.0% (48/200 例)、発現件数は 57 件であった。詳細は表 8 のとおりである。

「重篤な不具合」及び「健康被害発生のおそれのある不具合」の発現はなかった。

表 7 登録後 24 週時点までに発現した不具合（全 200 例）

	発現件数	発現例数 (%)
不具合	57	48 (24.0)
重篤な不具合	0	0 (0.0)
予測可能性のない不具合	57	48 (24.0)
健康被害の恐れのある不具合	0	0 (0.0)

表 8 発現した不具合の内訳（全 57 件）

不具合の内容	件数 (%)
Bluetooth への接続不良及び本品と血圧計とのペアリング不良	36 (63.2)
表示不良	9 (15.8)
入力情報が適切に反映されない	6 (10.5)
アプリ起動の不具合	3 (5.3)
その他の動作不良	3 (5.3)

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ審査を行った。

(1) 本品の臨床的位置づけ

申請者は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

本品は、現在行われている標準治療に追加して使用される。また、本品を使用することにより、生活習慣の修正の質・量を高め、これまで医師自らでは収集が困難であった患者の自宅における情報を効率的に収集し、医学的管理の質も高める。なお、本品を使用することで現状行われている診療の一部を代替することがある。

さらに、本品の使用により、服用する薬剤数の減少や低用量化ができること、診察回数を減らせること、及びこれまで介入されていなかった診察間の空白期間に治療されることにより医療の質を向上させることが期待できる。

これに対し、総合機構は、以下のように考える。

本品を標準治療に追加して使用することで、標準治療より高い降圧効果をもたらすものとする位置づけは理解できる。一方で、本治験は、本品による介入により減薬や診察回数を減らすことが可能であるかを評価するデザインではなく、高血圧治療ガイドラインにおける標準治療の範囲内で本品を使用した際の有効性及び安全性を評価したものである。本品により生活習慣の修正がより適正になされ、血圧の管理ができたことにより、結果として減薬や低用量化、診察回数の減少がなされる可能性は否定できないが、申請者が説明する臨床的な位置づけを意図して使用できることは評価されていない。

以上から、現時点では、本品を標準治療として行われている生活習慣の修正指導に補完的に用いる、すなわち高血圧治療に必要な生活習慣の改善をもたらす治療の補助と位置づけることが適切である。以上を踏まえ、総合機構は、本品の臨床的位置づけを検討するとともに、本品の販売名及び使用目的について、臨床的位置づけを踏まえたものとなるよう申請者に対応を求めた。

申請者は、これに対して以下のように対応した。

本品の使用目的については、本品が治療の補助として用いられることが明確となるよう変更するが、本品の販売名については、申請時から変更しないこととする。ここで、本品の販売名に「治

療アプリ」が含まれることにより、本品を使用する患者が本品のみで高血圧治療が完結できると誤解して使用される懸念がある。これに対しては、医師の指導の下でのみ通常診療とともに本品が使用されるように徹底されることが重要である。

このために、長期間医師の診療を受けていない場合には、患者アプリが使用できないよう機能の使用をロックする運用を行う。具体的には以下の通りである。 [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
なお、管理期間は 128 日又は 128 日を下回る医師が設定した日数として設定される。 [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
による。

以上のとおり運用することにより、医師の指導下でのみ本品が使用されるため、誤解なく患者が本品を使用することができる。

総合機構は、申請者の対応について、特段の問題はないと判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性

1) 効果量について

本治験結果に基づく本品の効果量の臨床的意義について、申請者は以下のように説明した。

主要評価項目において示された ABPM (24 時間) の SBP に関する群間差 2.4 mmHg は、脳心血管病発症リスクでは 10.7%の心血管イベント低下、血圧関連死リスクでは脳心血管病死亡リスクの 10.1%の低下と関連する^{8,9}。なお、本治験における対照群は一般の診療よりも血圧計の使用率が高く、実臨床よりもよく管理された群といえる。したがって、実臨床においては、本治験結果より降圧効果の差は大きくなる可能性がある。また、副次評価項目においても対照群より介入群の方が高い降圧効果が示されている。特に家庭血圧における血圧の減少効果はより顕著であった。

これに対し、総合機構は、以下のように考える。

本治験において、対照群よりも介入群の方が高い降圧効果があることは示された。また、介入群と対照群の効果量の群間差の推定値について、ABPM (24 時間) における 2.4 mmHg の群間差は、脳心血管発症イベント及び関連死イベントに対し臨床的に意義のある差と期待できる¹⁰。

また、表 4 に示される管理率について着目すると、介入群の方が設定された管理目標血圧値を達成する患者の割合が高くなる傾向が示された。この設定された管理目標血圧は、高値血圧又は正常血圧に分類される目標値であり、本品を使用することにより、多くの患者が生活習慣の改善を遵守し、リスクの低い血圧値に管理されることが期待できる。加えて、本品による作用は [REDACTED] であることから、基本的には患者自身が実施できる行為に基づく介入に限定される。したがって、医師の指導の下、適切な情報提供とともに、生活習慣の修正の補助の位置づけで使用される限りにおいては、患者に対する特段のリスクは想定されない。

以上を踏まえ、本品のリスクも勘案すれば、本品の臨床的な有用性は示されていると判断した。

2) 長期効果について

本品は、生活習慣の改善が必要な患者に対し、使用期間を限定せず使用される。申請者は、本品の長期効果について、以下のように説明している。

本品の長期効果を検討するにあたり、登録後 12 週から 24 週時点の血圧の変化量について考察した。この際、登録後 12 週以降は、「薬物療法なし群」と「薬物療法あり群」が存在するが、効果量の解釈が異なるため、それぞれ別に検討する。

まず、本治験における「薬物療法なし群」に対する登録後 12 週から 24 週時点の血圧の変化量を、表 9 及び表 10 に示す。両群の血圧値の変化量は、いずれも大きくなかった。「薬物療法なし群」は、登録後 12 週時点で ABPM (24 時間) の SBP が 130 mmHg 未満又は医師による薬物治療が不要と判断された群である。したがって、登録後 12 週時点で生活習慣の修正のみで十分な降圧を達成していたため、12 週以降の生活習慣の修正による降圧はほとんど生じなかったと考えられる。一方で、「薬物療法なし群」の中止例は、介入群で 1/114 例 (0.88%)、対照群で 5/93 例 (5.4%) であった。以上より、本品は標準治療に比べ継続的な治療を容易にすると考えられる。

次に、本治験における「薬物療法あり群」に対する登録後 12 週から 24 週時点の血圧の変化量を、表 11 及び

表 12 に示す。「薬物療法あり群」は、登録後 12 週時点で ABPM (24 時間) の SBP が 130 mmHg 以上又は医師による薬物治療が必要と判断された群である。ABPM (夜間) を除き、介入群は対照群と同等又はそれ以上の降圧効果を発揮している。なお、介入群の登録後 12 週時点における血圧値は、対照群よりも低い値であることも考慮すると、介入群の方がより高い降圧効果を発揮できていた可能性が示唆される。

表 9 薬物治療なし群 登録後 12 週から 24 週における SBP の変化及び群間差

[mmHg]	介入群の変化量	対照群の変化量	変化量の群間差
ABPM (24 時間)	0.8±9.29	1.3±9.52	-0.5
ABPM (昼間)	0.6±10.63	1.9±9.98	-0.7
ABPM (夜間)	1.1±11.37	-0.1±11.69	1.2
家庭血圧 (起床時)	-1.8±7.59	-0.8±9.09	-1.0
家庭血圧 (夜間)	-0.5±8.55	-1.8±8.76	1.3
診察室血圧	-0.4±11.39	-0.7±12.01	0.3

表 10 薬物治療なし群 登録後 12 週から 24 週における DBP の変化及び群間差

[mmHg]	介入群の変化量	対照群の変化量	変化量の群間差
ABPM (24 時間)	0.1±5.23	1.1±5.44	-1.0
ABPM (昼間)	0.2±5.89	1.6±5.87	-1.4
ABPM (夜間)	0.1±7.39	0.0±6.70	0.1
家庭血圧 (起床時)	-1.4±5.59	-0.4±5.51	-1.0
家庭血圧 (夜間)	-0.7±6.26	-1.5±6.50	-0.8
診察室血圧	-1.0±7.36	-0.3±6.30	-0.7

表 11 薬物療法あり群 登録後 12 週から 24 週における SBP の変化及び群間差

[mmHg]	介入群の変化量	対照群の変化量	変化量の群間差
ABPM (24 時間)	-13.4±11.87	-13.3±12.12	-0.1
ABPM (昼間)	-14.1±12.89	-12.6±12.41	-1.5
ABPM (夜間)	-11.1±16.17	-14.7±14.53	3.6
家庭血圧 (起床時)	-14.4±10.69	-12.2±10.72	-2.2
家庭血圧 (夜間)	-14.9±9.78	-12.3±12.63	-2.6
診察室血圧	-12.7±12.87	-14.4±12.6	1.7

表 12 薬物療法あり群 登録後 12 週から 24 週における DBP の変化及び群間差

[mmHg]	介入群の変化量	対照群の変化量	変化量の群間差
ABPM (24 時間)	-8.4±7.05	-7.9±7.60	-0.5
ABPM (昼間)	-8.8±7.81	-7.9±7.67	-0.9
ABPM (夜間)	-7.4±9.45	-8.6±9.70	0.8
家庭血圧 (起床時)	-7.5±5.79	-6.9±6.37	-0.6
家庭血圧 (夜間)	-8.0±6.62	-6.9±8.51	-1.1
診察室血圧	-9.7±8.82	-9.3±9.23	-0.4

これに対し、総合機構は、以下のように考える。

登録後 12 週から 24 週時点の血圧の変化量について、「薬物療法あり群」及び「薬物療法なし群」の両群について、ABPM (24 時間) の SBP の群間差は、主要評価項目の群間差と比べると小さい傾向にある。本結果からは、長期においても本品が標準治療よりも高い降圧効果を発揮し続けるものであるかを判断することは困難である。一方で、登録後 12 週時点においては介入群が対照群に対し有意に高い降圧効果を発揮していることを踏まえると、登録後 12 週から 24 週時点における血圧の変化量が同等であったということは、本品により早期に降圧効果を発揮し、その効果が維持されていた可能性がある。したがって、本品の使用による生活習慣の修正により達成し得る降圧効果を早期に発揮した後に、少なくとも対照群と同程度の降圧効果が維持できているならば、本品のリスクを勘案しても長期の使用を否定する必要はないと考える。

以上より、本品の長期使用において、主要評価項目と同等の上乗せ効果が得られるかは不明であるものの、長期においても標準療法と同程度の降圧効果の維持は達成できると考えられる。一方、長期使用において、特に薬物治療を必要としない患者に対しては、本来必要とされる医師の指導下での血圧管理などの標準治療を行わなくなるリスクが存在する。機構は、本品が医師の指導下で用いられるよう十分な注意喚起を行った上で、本品の使用者である患者にも、本品の臨床的位置づけが明確となるよう、申請者に対応を求めた。

申請者は、前述の通り、本品を使用している患者が、長期間医師の診療を受けていない場合には、患者アプリが使用できないようロックする運用を行うと説明した。

機構は、医師の指導の下で本品が用いられるのであれば、長期使用におけるリスクは大きくないと考えられるため、本品を用いた治療期間について特段制限する必要はないと判断した。

(3) 適応対象について

申請者は、本品の適応対象は、7 歳以上の本態性高血圧患者であり、また III 度高血圧患者も含まれるものとして本品を申請した。本治験に組み込まれた対象患者と、申請者が想定する本品の適応対象には差があることから、当該差分に当たる以下の患者に対する有効性及び安全性につい

て審査をした。

- 1) III 度高血圧の患者
- 2) 高齢の患者
- 3) 小児の患者

1) III 度高血圧の患者

本治験では、診察時血圧の基準で I 度及び II 度高血圧患者が組み込まれており、III 度高血圧患者は除外基準として設定されており治験の対象には含まれなかった。総合機構は、当該患者に対する有効性及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本治験においては、スクリーニング期において家庭血圧の基準による III 度高血圧 (SBP 160 mmHg 以上かつ/又は DBP 110 mmHg 以上) の患者は含まれていた。当該患者に対する、登録後 12 週の血圧に関する結果を表 13 及び表 14 に示す。SBP の全ての項目においても対照群より介入群が高い降圧効果を示した。

また、過剰な負荷がかかる運動療法に対するリスクに配慮し、患者の血圧値が 180/110 mmHg 以上の場合は、患者アプリの指示において運動制限の可能性を医師に確認するとともに、ウォーキングでなくストレッチ実施を提示する仕様となっている。さらに、注意事項等情報により、運動に関する注意が必要な患者への注意喚起を行っている。本治験において、本品に起因した有害事象が発生していないことも踏まえ、III 度高血圧患者に対するリスクは許容可能と考える。

表 13 家庭血圧の基準で III 度高血圧患者の血圧データ (SBP、12 週時点)

		介入群			対照群			群間差
		例数	実測値	差分	例数	実測値	差分	
ABPM (24 時間)	ベースライン	33	152.7±12.8	-5.7±	33	154.7±10.8	-3.3±	-2.4
	Week12	28	146.9±11.5	11.8	26	149.7±13.2	12.8	
ABPM (昼間)	ベースライン	33	159.7±11.4	-8.1±	33	161.5±11.2	-5.1±	-3.0
	Week12	28	151.9±11.7	12.9	26	154.2±12.2	11.7	
ABPM (夜間)	ベースライン	33	138.9±17.5	-1.3±	33	139.5±16.2	2.8±	-4.1
	Week12	28	136.4±15.9	14.8	26	141.5±18.5	18.1	
家庭血圧 (起床時)	ベースライン	33	166.5±8.1	-16.9±	33	167.0±6.7	-10.6±	-6.3
	Week12	30	149.9±15.7	14.1	30	156.2±10.7	11.2	
家庭血圧 (就寝時)	ベースライン	31	153.7±11.5	-12.7±	30	158.6±13.7	-8.1±	-4.6
	Week12	27	140.3±14.2	11.9	25	149.2±15.3	10.6	
診察室血圧	ベースライン	33	159.1±9.2	-11.1±	33	157.8±10.1	-7.9±	-3.2
	Week12	31	148.6±14.9	14.3	30	149.1±12.4	13.4	

表 14 家庭血圧の基準で III 度高血圧患者の血圧データ (DBP、12 週時点)

		介入群			対照群			群間差
		例数	実測値	差分	例数	実測値	差分	
ABPM (24 時間)	ベースライン	33	98.6±7.8	-1.9±	33	98.5±8.9	-2.5±6.9	0.6
	Week12	28	96.7±7.9	6.1	26	94.7±9.6		
ABPM (昼間)	ベースライン	33	103.0±7.9	-3.5±	33	102.4±9.4	-3.3±6.7	-0.2
	Week12	28	99.6±7.7	7.4	26	97.6±9.7		
ABPM (夜間)	ベースライン	33	89.9±10.4	1.5±	33	90.1±11.2	0.3±9.8	1.2
	Week12	28	90.9±11.2	8.9	26	89.3±11.7		
家庭血圧 (起床時)	ベースライン	33	105.3±7.7	-8.1±	33	102.5±8.7	-10.6± 11.2	2.5
	Week12	30	97.6±10.4	8.9	30	98.9±10.2		
家庭血圧 (就寝時)	ベースライン	31	96.4±10.3	-6.7±	30	94.3±9.0	-1.6±8.4	-5.6
	Week12	27	89.4±10.0	10.7	25	91.3±10.9		
診察室血圧	ベースライン	33	102.4±5.4	-5.2±	33	101.7±6.0	-3.7±6.8	-1.5
	Week12	31	97.7±10.2	8.6	30	98.0±8.0		

これに対し、総合機構は、以下のように考える。

家庭血圧の基準における III 度高血圧患者に対しては対照群よりも介入群の方が高い降圧効果を示しているが、本治験は診察室血圧の基準における I 度又は II 度高血圧の患者を対象としており、また、症例も限定的であるため、より重症度の高い患者に対する評価はできない。

一方で、より重症度の高い患者に対しても生活習慣の修正が実施されることを踏まえると、臨床上意義のある上乘せ効果の程度は不明であるが、本品による一定の効果は期待できる。また、III 度高血圧患者にとって、過度な負荷がかかる運動は当該患者に対してリスクになり得るが、本品が、運動に配慮の必要な患者に対しては、運動としてストレッチを提示する仕様となっていること、高血圧の診療においては脳心血管危険因子や脳心血管の合併症等を事前に診察した上で診療がなされるため、過度に負荷がかかる運動に対するリスクについては医師から患者に注意喚起されることから、患者自身が患者アプリの指示を理解し運動に対するリスクを回避することは可能である。ただし、III 度高血圧患者の中には、直ちに薬物療法による介入を要する患者も存在する。このような患者に対して、本品の使用により従来の診療が遅延することは、患者にとって明らかなリスクである。したがって、総合機構は、必要な薬物療法の実施等、標準的な診療やフォローアップを実施した上で使用することを注意事項等情報上で注意喚起する必要があると考えた。この点について、申請者に対応を求めたところ、申請者はこれに対応した。

以上から、総合機構は、臨床上意義のある上乘せ効果が得られるかは不明であるものの、一定の効果は期待でき、そのリスクは受容可能であるため、III 度高血圧患者を適応に含めることは可能と判断した。

2) 高齢の患者

本治験では、選択基準が「20 歳以上、65 歳未満」と設定されており 65 歳以上の高血圧患者は含まれなかった。当該患者に対する有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

高血圧治療ガイドラインにおいて、高齢者に対しても生活習慣の修正は有効であると述べられている。

は確認できる。したがって、65 歳以上の高血圧患者に対しても有効性が期待

できる。

また、高齢の高血圧患者に対しては、過度な減塩による脱水や極端な味付けの変化による低栄養のリスクが懸念される。しかしながら、本品は [REDACTED] [REDACTED] を行うものではないため、過度な食事に対するコントロールはなされない。加えて、高齢の患者に対しては、運動についても一定のリスクが存在するが、関節障害の増大、心負荷に関連するリスクがある場合は、医師の判断を仰ぐこと、脱水、体調不良、息切れ、ふらつき等がある場合は運動を控えること等、本品は過剰な運動を示唆しない仕様となっている。

なお、本治験においては、図 16 の通り、 [REDACTED] [REDACTED] 。高齢者においても、高齢者の生活において取り入れやすい項目を患者自身が選択して取り入れることで生活習慣の修正を行うことになる。したがって、高齢の高血圧患者に対しても本品の治験結果と同様に、本品を使用することにより標準治療より高い降圧効果が期待できると考える。以上より、本品のリスクは許容可能と考える。

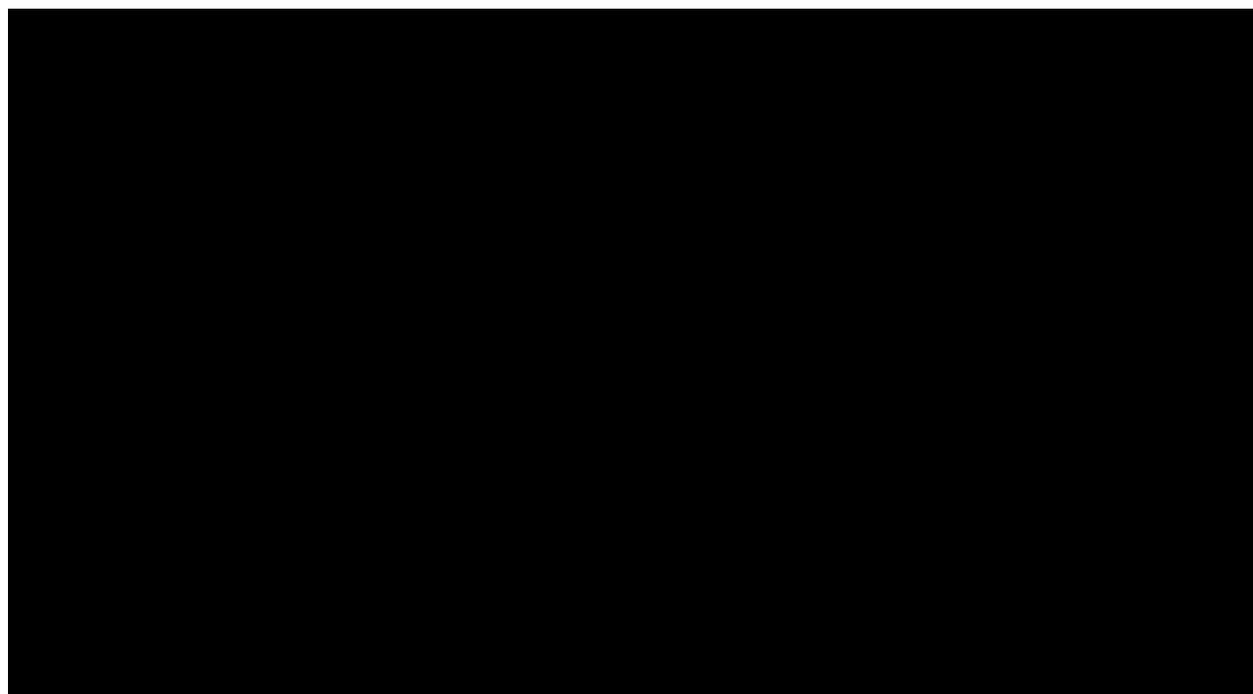


図 16 [REDACTED]

これに対し、総合機構は、以下のように考える。

高血圧治療ガイドラインにおいて、高齢の患者に対する生活習慣の修正の意義は説明されているが、当該理由のみでは、本品が高齢の患者において標準治療に対し臨床的意義のある上乗せ効果を示すことができるかは不明である。また、高齢者においては、認知機能の低下により、患者アプリの提示内容に対する理解度の低下が懸念される。これに伴う有効性の減衰や、リスクの低減を目的とした提示内容が適切に解釈されない可能性は否定できない。一方で、生活習慣の修正自体は高齢の高血圧患者にも推奨されていることから、高血圧治療ガイドラインに基づく標準治療とともに本品を使用することで、生活習慣の修正を補助し、降圧効果を増強する一定の効果が

期待できる。認知機能が低下している患者に対しては、本品の適正な使用が困難となり、また、使用に伴うリスクの低減が十分に行えない可能性があるため、使用について注意事項等情報上で注意喚起をする必要があると考える。この点について、申請者に対応を求めたところ、申請者はこれに対応した。

以上から、総合機構は、臨床上意義のある上乘せ効果が発揮できるかは不明であるものの一定の効果が期待でき、また認知機能が低下している患者に使用する際の注意喚起を適切に実施することにより、高齢の高血圧患者を適応に含めることは可能と判断した。

3) 小児の患者

本治験では、20歳未満の高血圧患者は含まれなかった。一方で、申請者は、7歳を本品の適応対象の年齢の下限と想定している。総合機構は、小児患者に対する有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

高血圧治療ガイドラインにおいて、小児に対しても生活習慣の修正は有効であると述べられている。本品の作用機序は生活習慣の修正に基づいており、本治験の結果から当該コンセプトが達成できていることは確認できる。したがって、小児を含む20歳未満の患者に対しても有効性が期待できる。一方で、小児の高血圧療法においては、食事療法に対する周囲のサポートの必要性や、運動療法における運動強度、また、血圧測定法等、成人の高血圧治療とは異なる配慮を要する事項がある。本品は小児を想定したメッセージ等の調整はなされていないことから、以下のような配慮を行う必要がある。

食事療法については、保護者の支援のもとで本品を使用するよう注意喚起をする。また、運動療法や血圧測定については、本品の提示内容や測定法・測定回数が高血圧治療ガイドラインと差があるため、正しい方法に関して注意喚起が必要である。

なお、図16で示した通り、本治験では生活習慣の修正に関し、患者自身が自身に合った項目を選択して実施していた。したがって、小児においても本品の治験結果と同様に標準治療より高い降圧効果が期待できると考える。

これに対し、総合機構は、以下のように考える。

小児の高血圧患者は、高血圧の診断基準や目標食塩摂取量等、成人の診療状況と大きく異なる。また、本品は成人を対象とした設計となっており、禁煙、飲酒等に対する不要なアプローチや成人の使用を意図したストレス管理等、小児の生活習慣の修正には即さない内容を提示するため、小児患者に対する有効性は不明である。以上を踏まえ、本品の適応対象年齢について検討するよう申請者に対応を求めた。

申請者は、本品の適応対象年齢を成人以上とし、使用目的においてこれを明らかにする旨を回答した。

総合機構は、申請者の対応について、特段の問題はないと判断した。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料
<提出された資料の概略>

本品の有効性については、日常診療に近い状況で実施された治験において、国内での十分な症例数を含めて治験を実施し、その臨床的効果が立証できた。また、本品の安全性については、日常診療に近い状況で実施された治験において、本品に起因する安全性を疑う事象は生じておらず、また、本品の特性上高い安全性を備えていることから、特段の懸念は存在しない。

以上より、本品に対する使用成績評価は不要である。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者の説明は受け入れ可能であり、本治験の対象ではない適応対象に対しては十分なリスクマネジメントが実施されていること、長期間医師の診療を受けていない場合患者アプリはロックされる運用となっていること、及び医師の指導下での使用が徹底されることから、市販後において本品に起因する安全性上の懸念は大きくないと考える。したがって、専門協議の論点も踏まえ、新たに評価すべき事項は想定されないことから、使用成績評価を行う必要性は低いと考え、使用成績評価の指定は不要と判断した。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

<提出された資料の概略>

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、注意事項等情報（案）が添付された。

<総合機構における審査の概要>

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、前述したへ項の<総合機構における審査の概要>に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと総合機構は判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、本態性高血圧患者に対して使用される治療用プログラムである。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の臨床的位置づけについて、(2) 本品の有効性及び安全性について、(3) 本品の適応対象について及び(4) 本品の有効性を維持するための方策についてであり、専門協議の議論も踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の臨床的位置づけについて

本治験では、生活習慣の修正の指導が必要な本態性高血圧患者に対して本品を使用することに

より、標準治療のみを実施するよりも高い降圧効果が発揮できることが示された。一方で、本品は、本品自身により治療を行うものではなく、従前より実施すべき標準治療とともに使用されるものであることから、治療の補助と位置付けるとともに、使用目的に治療補助たる位置づけを明記することが適切と判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性について

本治験において、対照群よりも介入群の方が高い降圧効果があることは示された。また、介入群の方が高い管理率となる傾向が示されており、本品を使用することにより、多くの患者に生活習慣の改善を遵守させる効果が期待できる。加えて、本品による作用は[]によるものであること、適切な情報提供とともに、医師の指導下で生活習慣の修正の補助の位置づけで使用されること、長期間医師の診療を受けていない場合には、患者アプリがロックされ使用できない運用がなされることから、患者に対する特段のリスクは想定されない。以上を踏まえ本品のリスクも勘案すれば、本品の臨床的な有用性は示されていると判断した。

(3) 本品の適応対象について

申請者が想定していた本品の適応対象のうち、III度高血圧患者、高齢の患者及び小児の患者は本治験には組み込まれなかった。

III度高血圧及び高齢の高血圧患者に対しては、本治験の対象と同様に生活習慣の修正に関する指導が行われていることから、本品の使用により生活習慣の修正指導の補助による降圧効果の増強が期待できると判断した。また、III度高血圧の患者に対して、過度に負荷がかかる運動及び薬物療法を含む標準治療の遅延や標準治療からの逸脱がリスクとなる。当該患者は、現在の高血圧管理と同様に脳心血管危険因子や脳心血管の合併症等を事前に診察した上で必要な注意喚起がなされることから、過度に負荷がかかる運動に対するリスクについては、これに関する患者アプリの指示を解釈することで受容可能と判断した。一方で、標準治療の遅延や標準治療からの逸脱のリスクについては、必要な薬物療法の実施等、標準的な診療やフォローアップを実施した上で使用することを注意事項等情報で注意喚起することが適切と判断した。高齢者については、患者自身の認知機能の低下により、本品が適正に使用できない可能性があることから、当該事項を注意事項等情報上で注意喚起することが適切と判断した。

小児の患者に対しては、高血圧の診断基準や診療方針が成人と異なること、及び本品が小児の患者を意図した仕様となっていないことから、当該患者に対する有効性は不明であった。

以上を踏まえ、III度高血圧患者及び高齢者の患者を本品の適応に含めるが、小児は適応から除外することが適切と判断した。

(4) 本品の有効性を維持するための方策について

本品の患者アプリは、高血圧治療に係る知識の提供のほか、降圧効果が期待される生活習慣の修正について行動を促し、またそれらの活動が継続されるように促すことを意図している。したがって、患者アプリの出力内容を使用する患者自身が、どのように理解し行動に移すかが本品の有効性に関与する。このような本品の仕様上、使用患者の行動変容に影響を与える因子の特定は困難であることから、メッセージ内容等の変更については、有効性及び安全性への影響の重大さ

を臨床的評価なしに判断することは困難である。

一方で、時代の変遷とともに本品の提示内容が陳腐化したり、また、感染症パンデミック等の外的要因による生活様式の変化が生じたりした場合には、患者アプリによる行動変容が、すでに実施された臨床試験と同様には行われず、結果として有効性が発揮できなくなる可能性が高い。このため、本品の有効性を維持し続けるためには、時代背景や生活様式に即したメッセージ内容やインターフェース等の調整をタイムリーに行うことが重要である。

ここで、本品の対象疾患及び臨床的位置づけ、並びに [] を期待する機序を考慮すると、本品の使用に基づく患者に対するリスクは極めて小さい。本品の適応対象、臨床的位置づけ及び患者アプリの [] については、本品が医師の指導の下で使用されることが徹底される限り、如何なる変更があっても患者に対して許容できないリスクは生じない。むしろ、時代背景等に合わせてインターフェース等を調整していくことが本品の臨床的有効性を維持するためには重要である。

以上を踏まえ、本品については、以下の承認条件を付し、年次報告書の提出を求めることとした。

承認条件

承認後 1 年を経過するごとに、市販後の本品の有効性に関する情報を収集するとともに、本品の有効性が維持されていることを医薬品医療機器総合機構宛て報告すること。

なお、本品の有効性の維持を確認するにあたっては、患者アウトカムである血圧値の他、本品が継続使用されていることを確認することが適切と考え、年次報告にて説明を求めることとした（指示事項）。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

成人の本態性高血圧症の治療補助

<承認条件>

承認後 1 年を経過するごとに、市販後の本品の有効性に関する情報を収集するとともに、本品の有効性が維持されていることを医薬品医療機器総合機構宛て報告すること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の指定は不要と判断する。

本件は、プログラム医療機器調査会において審議されることが妥当であると判断する。

指示事項

年次報告において、使用者の血圧値及び本品の使用率に関するデータ及び本品の市販後の有効性に関し報告すること。また、当該データの信頼性確保のための適切な管理が行われるよう措置

を講ずること。

以上

引用文献

- ¹ 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン 2019. 2019
- ² Nakano M, Eguchi K, Sato T, et al. Effect of Intensive Salt-Restriction Education on Clinic, Home, and Ambulatory Blood Pressure Levels in Treated Hypertensive Patients During a 3-Month Education Period. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18(5):385-92.
- ³ Ohta Y, Tsuchihashi T, Ueno M, et al. Relationship between the Awareness of Salt Restriction and the Actual Salt Intake in Hypertensive Patients. *Hypertens Res* 2004;27(4):243-6.
- ⁴ Ohta Y, Tsuchihashi T, Onaka U, et al. Long-Term Compliance with Salt Restriction in Japanese Hypertensive Patients. *Hypertens Res* 2005;28(12):953-7.
- ⁵ Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 CC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;138(17):e484-e594.
- ⁶ Kario K. Differential Approaches are Much Needed for "Real World" Management of Hypertension in the Era of "Hypertension Paradox". *Curr Hypertens Rev* 2018;14(1):2-5.
- ⁷ 患者調査における「平均診療間隔」及び「総患者数」の算出方法等の見直しに関するワーキンググループ報告書. 令和3年8月
- ⁸ Satoh M, Maeda T, Hoshida S, et al. Is antihypertensive treatment based on home blood pressure recommended rather than that based on office blood pressure in adults with essential hypertension? (meta-analysis). *Hypertens Res* 2019; 42(6):807-816.
- ⁹ Li Y, Wei FF, Thijs L, et al. International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. *Circulation*. 2014;130:466-74.
- ¹⁰ Etehad D, Emdin A.C, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016; 387:957-967.